

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

54

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C 07 D 405/06

A 61 K 31/495

3

DT 25 55 290 A 1

11

Offenlegungsschrift

25 55 290

21

Aktenzeichen:

P 25 55 290.3

22

Anmeldetag:

9. 12. 75

43

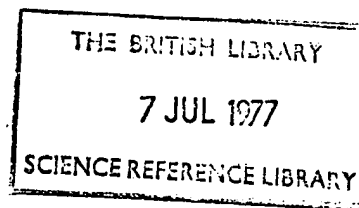
Offenlegungstag:

16. 6. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31



54

Bezeichnung:

Neue Benzopyron-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

71

Anmelder:

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

72

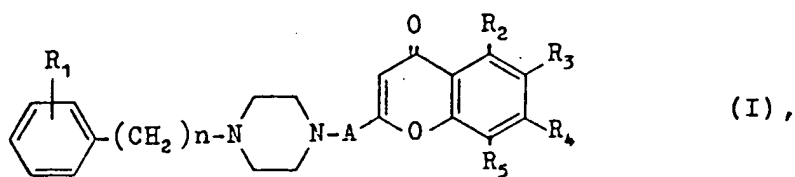
Erfinder:

Winter, Werner, Dr.rer.nat., 6806 Viernheim; Thiel, Max, Dr.rer.nat.;
Stach, Kurt, Dr.-Ing.; Roesch, Androniki, Dr.med.; 6800 Mannheim;
Schaumann, Wolfgang, Prof. Dr.med., 6900 Heidelberg

DT 25 55 290 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Benzopyrón-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Rest oder die Trifluormethyl-Gruppe,

R_2, R_3, R_4, R_5 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-Rest oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxyl, Halogen, eine Mesyloxy- oder Tosyloxy-Gruppe oder einen Oxiran-, Dioxan- oder Dioxolan-Ring substituierte niedere Alkoxy-Gruppe,

A einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest und

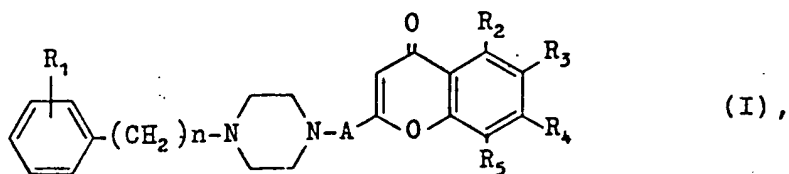
n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren.

./.

709824/1042

2. Verfahren zur Herstellung von Benzopyron-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

R_1 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Rest oder die Trifluormethyl-Gruppe,

R_2, R_3, R_4, R_5 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-Rest oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxyl, Halogen, eine Mesyloxy- oder Tosyloxy-Gruppe oder einen Oxiran-, Dioxan- oder Dioxolan-Ring substituierte niedere Alkoxy-Gruppe,

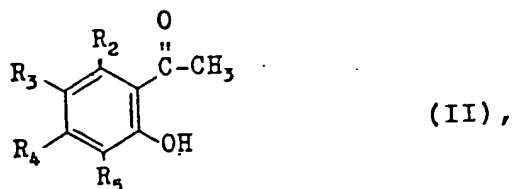
A einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest und

n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

./.

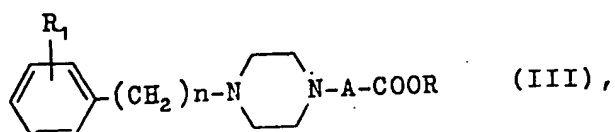
a) 2-Hydroxy-acetophenone der allgemeinen Formel II



in der

R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Piperazinyl-fettsäureestern der allgemeinen Formel III

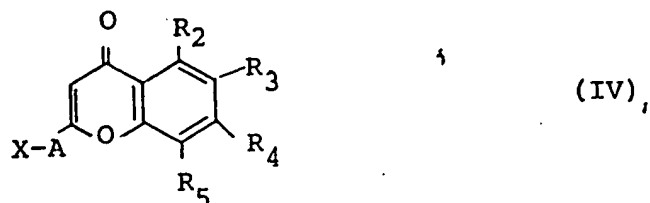


in der

R_1 , A und n die oben angegebene Bedeutung haben
und R einen niederen Alkyl-Rest bedeutet,

oder

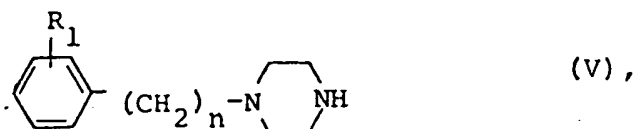
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

A, R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, und X eine reaktive Gruppe bedeutet,

mit einem Piperazin-Derivat der allgemeinen Formel V



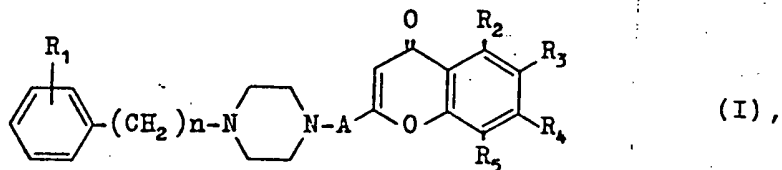
in der

R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der Hydroxyl-Gruppen, umgesetzt, wobei für den Fall, daß R_1 , R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 Hydroxy oder eine Alkoxy-Gruppe bedeuten, diese Gruppen auch nachträglich ineinander überführt werden können, und anschließend gewünschtenfalls entweder die unter den Reaktionsbedingungen anfallenden Salze in die freien Basen der allgemeinen Formel I oder die freien Basen in die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

3. Verwendung von Benzopyron-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln mit anti-allergischer Wirkung.
4. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Benzopyron-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.

Neue Benzopyron-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Aryl- und Aralkyl-piperazin-Derivate des Benzopyrons der allgemeinen Formel I



in der

R_1 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Rest oder die Trifluor-methyl-Gruppe,

R_2, R_3, R_4, R_5 Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, einen niederen Alkyl-Rest oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxyl, Halogen, eine Mesyl-oxy- oder Tosyloxy-Gruppe oder einen Oxiran-, Dioxan- oder Dioxolan-Ring substituierte niedere Alkoxy-Gruppe,

A einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-rest und

n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung.

./.

709824/1042

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Präparate mit einem Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung solcher Präparate.

Unter "niederer Alkyl-", "niederer Alkoxy-" und "niederer Alkylmercapto-Rest" der Substituenten R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 sind Reste mit 1-6, vorzugsweise 1-3 Kohlenstoffatome zu verstehen. Insbesondere findet bei dem niederen Alkyl-Rest die Methyl-Gruppe Verwendung.

Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Chlor.

Unter einem "Dioxan-Ring" ist vorzugsweise der "1,3-Dioxan-Ring" zu verstehen.

Die niederen, geradkettigen oder verzweigten Alkylreste der Gruppe A können 1-4 Kohlenstoffatome aufweisen und bedeuten vorzugsweise die Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, Methylmethylen-, Methyläthylen-, Methyl-propylen-, Dimethylmethylen- oder Dimethyläthylen-Gruppe.

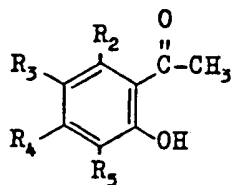
Die neuartigen Benzopyrone der Formel I haben eine anti-allergische Wirksamkeit, die an der passiven cutanen Anaphylaxie bei Ratten nachgewiesen wurde. Sie besitzen auch einen hemmenden Einfluß auf intradermal injiziertes Histamin.

Weiterhin wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese pharmazeutisch verwertbarer Substanzen darstellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

2555290

a) 2-Hydroxy-acetophenone der allgemeinen Formel II

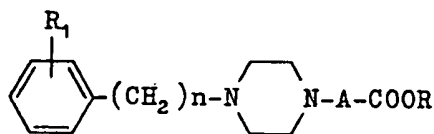


(II),

in der

R_2, R_3, R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Piperaziny-fettsäureestern der allgemeinen Formel III



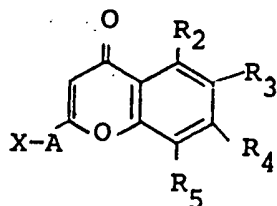
(III),

in der

R_1, A und n die oben angegebene Bedeutung haben und R einen niederen Alkyl-Rest bedeutet,

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

in der

A, R_2, R_3, R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, und X eine reaktive Gruppe bedeutet,

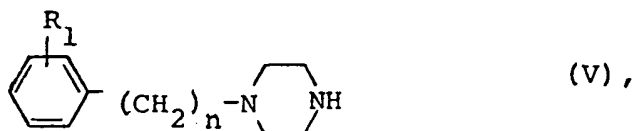
./.

709824/1042

- 4 -

8

mit einem Piperazin-Derivat der allgemeinen Formel V 2555290



in der

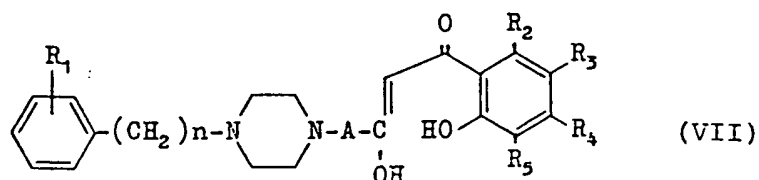
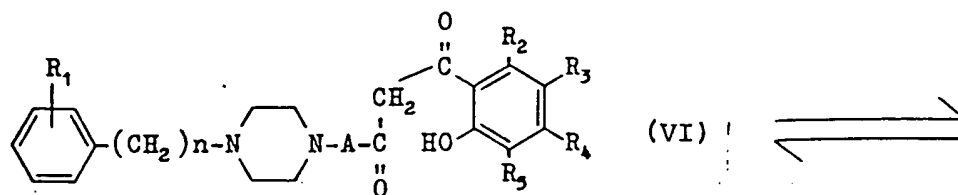
R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der Hydroxyl-Gruppen, umgesetzt, wobei für den Fall, daß R_1 , R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 Hydroxy oder eine Alkoxy-Gruppe bedeuten, diese Gruppen auch nachträglich ineinander überführt werden können, und anschließend gewünschtenfalls entweder die unter den Reaktionsbedingungen anfallenden Salze in die freien Basen der allgemeinen Formel I oder die freien Basen in die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

Die "niedere Alkyl-Gruppe" des Substituenten R der allgemeinen Formel III kann 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthalten. Insbesondere kommen die Methyl- und die Äthyl-Gruppe in Frage. Reaktive Derivate der allgemeinen Formel IV sind die Halogenide, Mesyloxy- und Tosyloxy-Verbindungen.

Das erfindungsgemäße Verfahren a) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird gemäß der bekannten "Claisen-Kondensation" durchgeführt, wobei zunächst 2-Hydroxy-acetophenone der allgemeinen Formel II mit Piperazinyl-fettsäureestern der allgemeinen Formel III in Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel zu 1,3-Diketonen der allgemeinen Formel VI bzw. ihrer tautomeren Formel VII umgesetzt werden,

./.

709824/1042



wobei in den Formel VI und VII n , A , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben genannte Bedeutung haben.

Diese 1,3-Diketone werden anschließend unter sauren Reaktionsbedingungen durch Wasserabspaltung zu den gewünschten Benzopyron-Derivaten cyclisiert.

Die 1,3-Diketone der Formel VI bzw. deren tautomere Formen der Formel VII sind neu und können als Natrium-Salze isoliert werden.

Als alkalische Kondensationsmittel kommen die in der Literatur für die Claisen-Kondensation bekannt gewordenen Metalle, Metallhydroxyde, Metallhydride, Alkoholate usw. bei Verwendung entsprechender Lösungsmittel wie Alkohol, nicht reaktive Aromaten, Dioxan, stark polare aprotische Lösungsmittel wie Hexametapol u.a. in Frage, wobei je nach Löslichkeit auch unpolare Lösungsmittel, wie Ligroin und andere Petrolfraktionen Anwendung finden können.

Die Ringschlußreaktion erfolgt im sauren Milieu, vorzugsweise mit wäßriger Salzsäure, alkoholischer Salzsäure, Dioxan,

Polyphosphorsäure, Eisessig, konzentrierte Schwefelsäure oder unter milden Bedingungen, wie beispielsweise mit Polyphosphorsäureester.

Für die Claisen-Kondensation kommen verschiedene spezielle Verfahrensvarianten in Frage. So kann z.B. die phenolische Hydroxyl-Gruppe der 2-Hydroxyacetophenone der allgemeinen Formel II vorübergehend durch eine leicht abspaltbare Schutzgruppe blockiert werden; desgleichen die Substituenten der R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 , wenn diese eine Hydroxyl-Gruppe bedeuten. Als Schutzgruppe kommen vorzugsweise ein Formyl- oder Tetrahydropyranyl-Rest in Betracht.

Für den Fall, daß in diesen Verbindungen R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 einen durch Hydroxyl substituierten Alkoxy-Rest bedeuten, kann zusätzlich auch die alkoholische Hydroxyl-Gruppe durch die oben angeführte Gruppe geschützt werden.

Ferner kann auch, wenn R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 in der Formel II einen mehrfach hydroxylierten Alkoxy-Rest bedeuten, dieser Rest zusätzlich zu der bereits geschützten phenolischen Hydroxy-Gruppe mit Aldehyden oder Ketonen unter Bildung eines Dioxan- oder Dioxolan-Ringes geschützt werden.

Die Abspaltung der oben aufgeführten Schutzgruppen erfolgt meist bereits in dem sauren Milieu der Ringschlußreaktion. Sie kann aber auch speziell durch eine wäßrige saure Hydrolyse mit z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure durchgeführt werden.

Weitere spezielle Verfahrensvarianten für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 - R_5 eine gegebenenfalls durch Hydroxyl, Halogen oder durch den Oxiran-Ring substituierte Alkoxygruppe bedeuten, bestehen darin, daß man Verbindungen der Formel I, in der R_2 - R_5 eine Hydroxylgruppe bedeuten,

nachträglich mit einer entsprechend substituierten Halogenalkyl-Verbindung alkyliert, wobei die Halogensgruppe, beispielsweise durch den Mesyloxy- oder Tosyloxy-Rest ersetzt werden kann.

Als weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_2-R_5 eine Hydroxylgruppe bedeuten können, besteht darin, daß man Substanzen der Formel I, in der R_2-R_5 einen niederen Alkoxy-Rest bedeutet, synthetisiert und anschließend auf bekannte Weise, z.B. unter schonenden Bedingungen mit Bortribromid entalkyliert.

Die eingesetzten Piperazinyl-fettsäureester sowie die gegebenenfalls mit Schutzgruppen versehenen 2-Hydroxy-acetophenone sind zum Teil neue Verbindungen. Ihre Herstellung wird in den jeweiligen Beispielen beschrieben.

Das Verfahren b) wird derart durchgeführt, daß man zunächst gemäß Verfahren a) 2-Hydroxy-acetophenon der allgemeinen Formel II mit entsprechenden Hydroxy-fettsäureestern, deren Hydroxy-Gruppe geschützt ist, einer Claisen-Kondensation unterwirft, das Reaktionsprodukt unter Wasserabspaltung in saurem Medium cyclisiert, die erhaltene 2-Hydroxyalkyl-benzpyron-Verbindung in eine reaktive Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt und dieses Produkt mit einem Piperazin-Derivat der allgemeinen Formel V umsetzt.

Die pharmakologisch vertretbaren Salze erhält man in üblicher Weise z. B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nicht-toxischen anorganischen oder organischen Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure oder Bernsteinsäure.

709824/1042

./.

Die erfindungsgemässen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral und parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle ueblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Loesungen, Suspensionen etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Aethanol, Komplexbildner (wie Aethylendiamin-tetraessigsaeure und deren nicht-toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyaethylenoxid) zur Viskositaetsregulierung. Fluessige Traegerstoffe fuer Injektionsloesungen muessen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Traegerstoffe sind z. B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeuren, hoeher-molekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyaethylenglykole); fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die folgenden Beispiele erlautern das erfindungsgemaesse Verfahren.

./.

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

a) 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon

126.3 g 2,6-Dihydroxyacetophenon (0.83 mol) werden in 900 ml Aceton geloest, mit 229.4 g K_2CO_3 (1.66 mol) versetzt und nach Zugabe von 141.9 g Methyljodid (1 mol) 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend saugt man ab, dampft die Mutterlauge im Vakuum ein, nimmt den Rueckstand in Aether auf und schuetzelt die phenolischen Anteile mit 2 N Natronlauge aus. Die waessrig alkalische Schicht wird dann mit 2 N Salzsaeure angesaeuert und ausgeathert. Aus der aetherischen Loesung gewinnt man durch Eindampfen 131 g (95 % der Theorie) praktisch reines 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon vom Schmelzpunkt 53 - 54°C.

b) 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester

Zu einer Loesung aus 30.0 g Acrylsaeureaethylester (0.3 mol) in 100 ml Alkohol tropft man eine Loesung von 57.7 g 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin (0.3 mol) in 100 ml Alkohol, ruehrt 3 Stunden bei Raumtemperatur, dampft anschliessend ein und destilliert den Rueckstand im Hochvakuum. Man erhaelt 75.9 g (86.5 % der Theorie) 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester mit einem Siedepunkt von 163°C bei 0.01 mm.

c) 1-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-3-(2-hydroxy-6-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion

7.2 g Natriumhydrid (0.3 mol) in Form von 50proz., handelsueblicher Dispersion werden in 100 ml trockenem Dioxan suspendiert und unter Ruehren auf 80° erwaermt. Anschliessend tropft man eine Loesung von 16.6 g (0.1 mol) nach Beispiel 1 a hergestelltem 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon und 34.2 g (0.11 mol) gemass Beispiel 1 b hergestelltem 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester in

709824/1042

./.

75 ml Dioxan bei 80 - 90° zu der Natriumhydrid-Suspension zu, erhitzt 1 Stunde unter Rueckfluss und laesst dann abkuehlen. Der Kolb ninhalt wird danach in 1 ltr. Ligroin eingeruehrt. Es faellt als Zwischenprodukt der allgemein n Formel IV das gelblich gefaerbte, amorph Na-Salz von 1-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-3-(2-hydroxy-6-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion aus, das mit Ligroin und Aether gewaschen wird. Die Ausbeute betraegt 36.9 g (85 % der Theorie).

d) 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-
4-oxo-4H-1-benzopyran

36.5 g des nach Beispiel 1 c hergestellten Propandions-1,3 werden in 250 ml Alkohol geloest, man kuehlt dann auf 0° ab, saettigt die Loesung mit HCl-Gas, ruehrt 0.5 Stunden nach und giesst die breiartige Masse auf Eis. Neutrale Verunreinigungen werden durch Ausschuettern mit Methylenchlorid entfernt. Die waessrige Phase neutralisiert man durch Zugabe von festem Natriumbikarbonat und extrahiert erneut mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird danach getrocknet, eingedampft, der Rueckstand in trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen und mit aetherischer Salzsaeure versetzt. Es faellt das Hydrochlorid des 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyrans aus, das abgesaugt und im Exsikkator getrocknet wird. Das Produkt ist chromatographisch rein, es besteht in der vorliegenden Form aus einem Gemisch des Mono- und Dihydrochlorids, Fp. 129 - 134°C (Zersetzung). Die Ausbeute ist 36.6 g, (ca. 75 % der Theorie).

Die Struktur wird spektralanalytisch durch IR-, UV-, NMR und Massenspektren eindeutig bewiesen.

UV: 316 m μ (MeOH), 321 m μ (pH 1), 320 m μ (pH 13)

NMR (DDMSO): 3-H; 6.16 ppm; Singulett

Ein Teil des vorliegenden Produkts wird mit wenig Methanol verrieben, nach anfaenglicher Aufloesung kristallisiert ein reines Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 192°C aus (1 % Wassergehalt).

709824/1042

./.

Aus einer Probe d s Hydrochlorid-Gemisches wird mit Natriumbikarbonat die Base in Freiheit gesetzt, die nach Zugabe von Aether oder Ligroin in kristallisierter Form anfaellt. Schmelzpunkt 120 - 121°C.

Bei verschiedenen Ansaetzen werden Hydrochloride mit sehr unterschiedlichem Wassergehalt isoliert, der bis zu 12 % erreichte.

Das Dihydrochlorid des nach Beispiel 1 d erhaltenen Produkts verliert je nach der Temperatur beim Trockenvorgang relativ leicht ein Mol Salzsaeure.

B e i s p i e l 2

2-[2-(4-Phenylpiperazinyl-1)-aethyl]-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) Gemaess Beispiel 1 b werden 63 g Phenylpiperazin (0.39 mol) und 41.8 g Acrylsaeureaethylester (0.39 mol) in 270 ml Alkohol umgesetzt. Man erhaelt 87.5 g (85.9 %) 3-(4-Phenyl-piperazinyl-1)-propionsaeureaethylester. $Kp_{0.01}$: 140 - 145°C.
- b) In Analogie zu Beispiel 1 c werden 3.6 g Natriumhydrid (0.15 mol), 8.3 g 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon (0.05 mol / Beispiel 1 a) und 14.4 g (0.055 mol) 3-(4-Phenylpiperazinyl-1)-propionsaeureaethylester (Beispiel 2 a) in 100 ml Dioxan umgesetzt. Man isoliert 1-[2-(4-Phenyl-piperazinyl-1)-aethyl]-3-(2-hydroxy-6-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion als Na-Salz durch Verduennung mit Ligroin.
- c) Das unter 2 b genannte, noch ligroinfeuchte Na-Salz wird in Analogie zu Beispiel 1 d in 70 ml Alkohol geloest und mit 40 ml alkoholischer Salzsaeure angesaeuert. Man ruehrt 1 Stunde bei Raumtemperatur, saetigt bei 0°C mit Salzsaeuregas und ruehrt bei 50°C nach. Der Kolbeninhalt wird auf Eis gegossen, und das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Das gewuenschte Produkt wird aus der organischen Phase in Form des Mono-hydrochlorids isoliert, eine Rest-

menge erhaelt man durch Neutralisation der waessrigen Phase. Die Produkte werden vereinigt und ueber eine sauer / schwach alkalisch Aufarbeitung in ein Dihydrochlorid uebergefuert. Man erhaelt 2-[2-(4-Phenylpiperazinyl-1)-aethyl]-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran/Dihydrochlorid in einer Ausbeute von 14.6 g (61 % der Theorie, 10 % Wassergehalt). Schmelzpunkt 135 - 137°C.

Eine Probe der Substanz wird mit waessriger Natriumbikarbonatloesung in die freie Base uebergefuert. Schmelzpunkt 122.5 - 123°C (Essig-ester/Ligroin).

Wie in Beispiel 1 wird der Strukturbeweis durch Spektralanalyse erbracht.

UV: 316 m/ μ (MeOH), 321 m/ μ (pH 7), 322 m/ μ (pH 1), 321 m/ μ (pH 13).

B e i s p i e l 3

2-(2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

Analog Beispiel 1 a - d wird das 2-Chlorphenyl-piperazin-Derivat und die entsprechenden Zwischenverbindungen hergestellt:

3-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester aus 2-Chlorphenylpiperazin und Acrylsaeureaethylester. Kp._{0.01}: 152 - 154°C. Ausbeute: 92.4 % der Theorie.

Nach der Ringschlussreaktion mit alkoholischer Salzsaeure wird mit Chloroform extrahiert. Die gewuenschte Verbindung wird als Hauptmenge in Form des Mono-hydrochlorids aus der organischen Phase isoliert. Die waessrige Phase wird anschliessend mit festem Natriumbikarbonat versetzt, die ausgefallene Rohbase mit dem Monohydrochlorid vereinigt und gemeinsam ueber eine sauer / schwach-basische Aufarbeitung in das Dihydrochlorid uebergefuert. Man erhaelt 2-(2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-Dihydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 182°C (8 % Wassergehalt). Ausbeute: 13.6 g (ca. 55 % der Theorie).

709824/1042

2-(2-[4-(2-Aethoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

Analog Beispiel 1 a - d

Unter Verwendung von 3-[4-(2-Aethoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester (analog Beispiel 1 b, Kp._{0,01}: 162 - 164°C, Ausbeute: 94.4 % der Theorie) wird wie in Beispiel 1 - 3 mit 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon die Verbindung 2-(2-[4-(2-Aethoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form eines Monohydrochlorids vom Fp. 118 - 120°C (9.5 % Wassergehalt) in 53proz. Ausbeute erhalten.

B e i s p i e l 5

2-(2-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

Unter Verwendung von 3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester (analog Beispiel 1 b, Kp._{0,01}: 170 - 175°C, Fp. 53°C, 93 % der Theorie) wird wie in Beispiel 1 - 3 mit 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon die Verbindung 2-(2-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form eines Di-Hydrochlorids (13 % Wassergehalt nach Gefriertrocknung der waessrigen Loesung) mit einem Schmelzpunkt von 140 - 143°C in 50proz. Ausbeute erhalten.

Der Wassergehalt entspricht 4 mol Kristallwasser. Die mit waessriger Bikarbonatloesung ausgefaellte Base schmilzt analysenrein bei 123 - 124°C.

Aus einem Gemisch Tetrahydrofuran/Aether kann ein Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 211°C isoliert werden.

Der spektralanalytische Strukturbeweis wird analog Beispiel 1 durchgefuehrt.

709824/1042

Beispiel 6

2-(2-[4-(3-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) In Analogie zu Beispiel 1 b erhält man bei Verwendung von 50 g 1-(3-Methoxyphenyl)-piperazin mit Acrylester 57.5 g (75.64 % der Theorie) 3-[4-(3-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-propionsäureäthylester, $Kp_{0.1-0.2}$: 211 - 212°C (leicht ueberhitzt).
- b) Chromon-Ringschluss: gemäss Beispiel 1 werden 8.3 g (0.05 mol) 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon mit 16.08 g (0.055 mol) des nach Beispiel 6 a hergestellten Propionsäureesters mit 3.6 g Natriumhydrid in Dioxan umgesetzt. Die Extraktion des Reaktionsgemisches erfolgt mit Methylenchlorid. Man erhält auf diese Weise ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 126°C (17.9 g Rohausbeute = 76.7 % der Theorie). Wegen des hohen Wassergehaltes des Salzes kann mit ca. 75 ml Isopropanol ausgeruehrt werden. Die Substanz geht dabei groesstenteils in Loesung und kristallisiert nach kurzer Zeit wieder aus. Es verbleiben 13.8 g 2-(2-[4-(3-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran Di-Hydrochlorid (59 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 146 - 148°C.

Beispiel 7

2-(2-[4-(2-Methylphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

Unter Verwendung von 3-[4-(2-Methylphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester (analog Beispiel 1 b, $Kp_{0.01}$: 147°C, Ausbeute: 69 % der Theorie) wird nach der in den Beispielen 1 - 3 genannten Methode mit 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon die Verbindung 2-(2-[4-(2-Methylphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-

1-benzopyran in Form d s analysenreinen Dihydr chlorids vom Fp.
161 - 162°C (Isopropan l) in 56proz. Ausbeute rhalten.

Di Struktur ist spektralanalytisch wie in Beispiel 1 gesich rt
(z. B. Massenspektrum).

Beispiel 8

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran

Nach der in den Beispielen 1 - 3 beschriebenen Methode werden 13.5 g (0.1 mol) handelsuebliches 2-Hydroxy-acetophenon und 34.2 g (0.11 mol) 3-[4-2-(Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester (Beispiel 1 b) mit 4.8 g NaH (0.2 mol) in 100 ml Dioxan umgesetzt. Man erhaelt 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des analysenreinen Dihydrochlorids vom Schmelzpunkt 197°C in 60.9proz. Ausbeute (26.63 g).

Die Struktur ist spektralanalytisch wie in Beispiel 1 gesichert z. B. UV (MeOH): 291 m μ ; 301 m μ (pH 1); 299 m μ (pH 13).

Beispiel 9

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

a) In Analogie zu Beispiel 1 a werden 152.15 g (1 mol) 2,4-Dihydroxy-acetophenon, 246 g (2 mol) Kaliumbikarbonat und 170 g (1.2 mol) Methyljodid in 900 ml Aceton 3 h zum Sieden erhitzt. Nach gleicher Aufarbeitung erhaelt man 141.3 g (85 % der Theorie) 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon vom Schmelzpunkt 52 °C.

- b) Nach der in Beispiel 1 angegebenen Methode erhält man durch Umsetzung von 2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon (Beispiel 9 a) mit 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester (Beispiel 1 b) die Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-äthyl)-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des Dihydrochlorids vom Fp. 205°C in 58proz. Ausbeute.
Die freie Base schmilzt bei 154°C.

Beispiel 10

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-äthyl)-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus 17 g (0.1 mol) 2-Hydroxy-5-chlor-acetophenon (Lit. K.V. Auwers, G. Wittig B 57, (1924), 1274) und 34.2 g (0.11 mol) 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester 26.9 g (62 % der Theorie) der Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-äthyl)-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des Monohydrochlorids vom Schmelzpunkt 205 - 207°C.

Wie in Beispiel 1 wird die Struktur spektralanalytisch bewiesen, z. B. UV: 311 m μ (MeOH), 310 m μ (pH 1), 308 m μ (pH 13).

Beispiel 11

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-äthyl)-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode, jedoch unter Verwendung eines Gemisches von Tetrahydrofuran/Hexamethyl-phosphorsäuretriäthylamid (8:2) werden bei einer Reaktionstemperatur von 60 - 65°C 15 g (0.1 mol) 2-Hydroxy-5-methylacetophenon und 34.2 g (0.11 mol) 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester umgesetzt. Man erhält

709824/1042

in 61proz. Ausbeute die Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des Monohydrochlorids vom Schmelzpunkt 173 - 175°C. Ein entsprechendes Dihydrochlorid schmilzt bei 199 - 201°C.

Wie ueblich wird die Struktur spektralanalytisch bewiesen und die Reinheit duennschicht-chromatographisch kontrolliert (Loesungsmittelgemisch Isopropanol/Essigsaeurebutylester/Wasser/konz. Ammoniak: 50/30/15/5).

Beispiel 12

2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl-methyl]-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) 38.4 g (0.2 mol) 2-Methoxyphenylpiperazin werden in 250 ml Tetrahydrofuran und 60.7 g (0.6 mol) Triethylamin geloest. Zu dieser Loesung tropft man bei Raumtemperatur 33.4 g (0.2 mol) Bromessigsaeureaethylester. Unter stark exothermer Reaktion ist die Umsetzung nach 15 Minuten beendet. Man saugt danach ab, dampft das Loesungsmittel ab, destilliert den Rueckstand im Hochvakuum und erhaelt 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1-essigsaeureaethylester in 81proz. Ausbeute (45.3 g), $Kp_{0.1}$: 149 - 158°C.
- b) Das nach Beispiel 12 a dargestellte Essigsaeure-Derivat wird gemass den Beispielen 1 - 3 hergestellt. Man erhaelt aus 12.46 g 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon (0.075 mol) und 22.26 g (0.08 mol) des unter 12 a erhaltenen Esters 23.7 g (69.7 % der Theorie) 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl-methyl]-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des Dihydrochlorids vom Schmelzpunkt 209 - 211°C.

Beispiel 13

2-(2-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) In Analogie zu Beispiel 1 a werden 30 g (0.3 mol) Acrylsaeure-aethylester und 63.2 g 1-(4-Chlorbenzyl)-piperazin in 200 ml Alkohol umgesetzt. Man erhaelt 86.5 g (92.8 % der Theorie) 3-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]-propionsaeureaethylester, $Kp_{0.1}$: 150 - 160°C.
- b) Aus 24.9 g (0.15 mol) 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon und 51.3 g (0.16 mol) des Propionsaeure-Derivats des Beispiels 13 a erhaelt man mit 10.8 g Natriumhydrid (0.45 mol) in 260 ml Dioxan gemaess Beispiel 1 54 g (74.1 % der Theorie) 2-(2-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form des Dihydrochlorids vom Schmelzpunkt 247°C (Zersetzung).

Die Struktur wird durch Spektren bewiesen, unter anderem durch das Massenspektrum (gefunden 412).

Beispiel 14

2-(2-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

9.8 g (0.02 mol) des in Beispiel 13 beschriebenen 5-Methoxy-benzopyrans werden in 200 ml Chloroform suspendiert und bei -20°C mit einer Loesung von 10 g Bortribromid (0.04 mol) in 100 ml Chloroform versetzt. Man laesst anschliessend auf Raumtemperatur erwaermen, versetzt erneut mit 5 g Bortribromid in 25 ml Chloroform und ruehrt 2 Stunden nach. Ueberschuessiges Bortribromid wird danach durch Zugabe von Methanol zersetzt. Das Festprodukt isoliert man durch

709824/1042

Absaugen, versetzt es mit waessriger Bikarbonatloesung und isoliert das Benzopyran durch Chloroform xtraktion. Man erha lt nach Zugabe von aetherischer Salzsa ur 6.2 g (65.8 % der Theori) 2-(2-[4-(4-Chlorbenzyl)-piperaziny1-1]-aethyl)-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-b nzopyran vom Schmelzpunkt >260 (Zersetzung).

Aus der Mutterlauge des Festprodukts werden weitere 0.8 g (8.5 % der Theorie) des gewuenschten Produkts erhalten.

Die Struktur wird spektralanalytisch bewiesen, die Masse 398 wird bestaetigt, die Phenolgruppe u. a. durch das UV-Spektrum nachgewiesen. UV 330 m μ (MeOH), 368 m μ (pH 13).

B e i s p i e l 15

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-aethyl)-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

a) 90.6 g (0.6 mol) 2,6-Dihydroxy-acetophenon werden in 200 ml 2,3-Dihydro-4-H-pyran suspendiert und mit einem Tropfen Polyphosphorsaure versetzt. Nach wenigen Minuten tritt Erwaermung unter Aufloesung des Ausgangsstoffes ein. Man laesst ueber Nacht stehen, versetzt mit Aether und schuetzelt das Gemisch mit 2 N Natronlauge aus. Die aetherische Schicht wird getrocknet und eingedampft. Man erhaelt als Rohprodukt 72 g 2,6-Bis-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-acetophenon als zaehfluessiges Oel.

Die waessrig alkalische Schicht versetzt man mit festem Kohlendioxid und aethert den gelblichen Niederschlag aus. Der Aetherextrakt wird getrocknet und eingedampft. Man erhaelt 110 g 2-Hydroxy-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-acetophenon.

Sowohl das Mono- als auch das Di-(tetrahydropyran-2-yloxy-Derivat koennen in der vorli g nden Form fuer die weiter Ums tzung verwendet werden.

- b) 23.6 g (ca. 0.1 mol) des in Beispiel 15 a genannt n 2-Hydroxy-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-acetophenons werden mit 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester (34.16 g / 0.11 mol / Beispiel 1 b) mit 7.2 g (0.3 mol) Natriumhydrid gemäss Beispiel 2 in 170 ml Dioxan umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden die vereinigten Chloroform-Extrakte mit Bikarbonatlösung behandelt. Man erhält in über 90proz. Ausbeute die gewünschte Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-äthyl)-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran vom Schmelzpunkt 113 - 115°C. Eine Probe wird in das entsprechende Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 188 - 190°C (Zersetzung) übergeführt (3 % Wassergehalt).

Die Struktur wird durch Spektralanalyse bewiesen, z. B.

UV: 329 m μ (MeOH), 329 m μ (pH 1), 368 m μ (pH 13). Die Masse 380 wird durch Massenspektrum bewiesen.

B e i s p i e l 16

2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-äthyl)-5-(2,3-dihydroxy-propoxy)-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) 2,2-Dimethyl-4-(2-acetyl-3-hydroxy-phenoxy-methyl)-dioxolan-1,3

11.3 g (0.05 mol) des durch Umsetzung von 2,6-Dihydroxy-acetophenon mit 1-Chlor- bzw. 1-Brom-propandiol-(2,3) in Analogie zu Beispiel 1 a hergestellten 2-Hydroxy-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-acetophenons (Fp. 88 - 92°C) werden mit 20.8 g (0.2 mol) Acetondimethylacetal in 150 ml Tetrahydrofuran unter Zusatz von 20 ml dioxanischer Salzsäure gelöst. Danach dampft man partiell ein, rührt den Rückstand in wässrige Ammoniumkarbonatlösung ein, dekantiert vom ausgefallenen Öl ab und nimmt das Produkt in Essigester und Äther auf. Über eine 2 N NatronlaugeLösung fällt man durch Zugabe von festem Kohlendioxid 10.9 g (82 % der Theorie) chromatographisch nahezu reines 2,2-Dimethyl-4-[(2'-acetyl-3'-hydroxy-phenoxy)-methyl]-dioxolan-1,3 vom Schmelzpunkt 56 - 58°C.

709824/1042

b) Chromon-Ringschluss:

Wie in den Beispielen 1 - 3 beschrieben, wird das unter Beispiel 16 a b schrieb ne Dioxolan-1,3-Derivat (10.9 g) dem Chromonringschluss mit 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester unter gleichzeitiger Abspaltung von Aceton unterworfen. Man erhaelt das Hydrochlorid von 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-aethyl)-5-(2,3-dihydroxy-propoxy)-4-oxo-4H-1-benzopyran (14 g = 64.9 % der Theorie).

Die Thermoanalyse zeigt einen Schmelzpunkt von 137°C bei einem Wassergehalt von 9.5 %.

Die Struktur wird u. a. durch das Massenspektrum bewiesen, das nach Acetylierung den Molpeak des Diacetyl-Derivats von 538 zeigt (MG + 84).

UV: 315 m μ (MeOH); 319 m μ (pH 1); 319 m μ (pH 13).

B e i s p i e l 17

2-(2-[4-(2-Methoxybenzyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

a) 1-(2-Methoxybenzyl)-piperazinyl-4-carbonsaeureaethylester

94.8 g Piperazin-N-carbonsaeureaethylester werden mit 243 g 2-Methoxybenzaldehyd in 300 ml Alkohol in Gegenwart von Raney-Nickel 5 Stunden bei 50°C und 50 atm Wasserstoff-Druck katalytisch hydriert. Man reinigt ueber das Hydrochlorid und erhaelt das gewuenschte Produkt als Oel, das als Rohprodukt (chromatographisch nahezu rein) weiterverarbeitet wird. Ausbeute: 110.2 g (66 % der Theorie).

b) 1-(2-Methoxybenzyl)-piperazin

Der nach Beispiel 17 a erhaltene N-Carbonsaeureaethylester wird mit 105 g Kaliumhydroxid in 1000 ml Alkohol 70 Stunden unter Rueckfluss erhitzt. Der noch warme Kolbeninhalt wird mit konz. Salzsaeure angesaeuert und 30 Minuten nachgeruehrt. Anschliessend dampft man den Alkohol weitgehend ab, versetzt mit 10 N Natronlauge und destilliert das isolierte Oel im Pumpenvakuum. Man erhaelt 62.5 g (72.56 % der Theorie) an reinem 1-(2-Methoxybenzyl)-piperazin, $Kp_{0.01}$: 162 - 168°C.

c) 3-[4-(2-Methoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propionsaeureaethylester

Gemaess Beispiel 1 b wird das nach 17 b hergestellte Piperazin (58 g) mit gleichmolaren Mengen Acrylester in 200 ml Alkohol umgesetzt. Man erhaelt den gewuenschten basischen Propionsaeureester in 72.6proz. Ausbeute (62.5 g), $Kp_{0.01}$: 162 - 168°C.

d) Chromonringschluss:

Man setzt 8.3 g (0.05 mol) 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon (hergestellt nach Beispiel 1 a) mit 16.85 g (0.055 mol) 3-[4-(2-Methoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propionsaeureaethylester (hergestellt nach Beispiel 17 c) in insgesamt 90 ml Dioxan um. Nach der in Beispiel 1 - 3 erlaeuterten Aufarbeitung (in diesem Falle mit Methylenchlorid als Extraktionsmittel) erhaelt man 21 g (80 %) 2-(2-[4-(2-Methoxybenzyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in Form eines Dihydrochlorids (Wassergehalt 12.5 %) vom Schmelzpunkt 134°C (Zersetzung, starkes Sintern ab 120°C).

Eine Probe der Substanz wird ueber die Base erneut aus Chloroform in das Dihydrochlorid uebergefuehrt, Schmelzpunkt 211 - 213°C (0.6 % Wassergehalt).

Neben der Elementaranalyse werden wie in Beispiel 1 spektralanalytische Daten zum Strukturbeweis herangezogen, z. B.

UV: 314 m μ (MeOH), 320 m μ (pH 7), 321 m μ (pH 1), 319 m μ (pH 13).

709824/1042

./.

Beispiel 182-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran

Aus 8.21 g (0.05 mol) 4,6-Dimethyl-2-hydroxy-acetophenon erhaelt man nach Beispiel 1 - 3 mit 16.08 g (0.055 mol) 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester (hergestellt nach Beispiel 1 b) nach der Ringschlussreaktion in alkoholischer Salzsaeure ein Reaktionsgemisch, dass in Eiswasser eingeruehrt wird. Man schuetzelt mit Methylenchlorid aus (eine Probe zeigt, dass das gewuenschte Produkt als Monohydrochlorid extrahiert wurde), saeuert die organische Phase nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat mit aetherischer HCl an und erhaelt das Dihydrochlorid der Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran mit einem Schmelzpunkt von 183°C. Ausbeute der ersten Charge 13.3 g.

Die waessrig saure Phase der ersten Extraktion wird mit Bikarbonat neutralisiert, mit Methylenchlorid extrahiert und der organische Anteil nach dem Trocknen mit Natriumsulfat mit aetherischer Salzsaeure angesaeuert. Auf diese Weise erhaelt man eine zweite Charge von 7.9 g mit einem Schmelzpunkt von 182 - 183°C, die auch analytisch mit dem 1. Anteil identisch ist.

Die Gesamtausbeute betraegt damit 21.2 g Dihydrochlorid (89.5 % der Theorie).

Beispiel 192-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-(2-hydroxy-propoxy)-4-oxo-4H-1-benzopyrana) 2-Hydroxy-6-(2-hydroxy-propoxy)-acetophenon

30 g 2,6-Dihydroxyacetophenon werden in 60 ml Dioxan mit 12 g 1,2-Epoxypropan nach Zugabe einiger Tropfen Triton B 48 Stunden im Glasautoklav erhitzt (120°C Oelbadtemperatur). Anschliessend dampft man ein, nimmt den Rueckstand in 2 N Natronlauge auf

70982471042

(durch Aeth rextraktion wird disubstituiertes Produkt entfernt) und extrahiert nach Zugabe von 5 N Salzsaeure mit Chloroform. Der Eindampfrueckstand der organischen Phase wird anschliessend im Vakuum destilliert. Man erhaelt 21.4 g (51.7 %) 2-Hydroxy-6-(2-hydroxy-propoxy)-acetophenon. $Kp_{0.01}$: 151 - 155°C.

b) 2-Hydroxy-6-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propoxy]-acetophenon

8.4 g (0.04 mol) des nach Beispiel 19 a hergestellten 2-Hydroxy-propoxy-Derivats werden mit 25 ml 2,3-Dihydropyran versetzt. Nach Zugabe von einem Tropfen Polyphosphorsaeure tritt unter Erwaermung Aufloesung des Ausgangsstoffes ein. Man ruehrt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, nimmt in Aether auf und schuetzelt mit waessriger Natriumbikarbonatloesung aus. Der Eindampfrueckstand der aetherischen Schicht besteht neben wenig Ausgangsphenol zum groessten Teil aus der gewuenschten Mono-Tetrahydropyran-2-yloxy-Verbindung (Duennschicht-Chromatogramm, $FeCl_3$ -Detektion / Loesungsmittel Isopropanol/Essigsaeurebutylester/Wasser/konz. waessrigem Ammoniak = 50:30:15:5) und der Bis-substituierten Verbindung 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propoxy]-acetophenon, die als viskoses Oel anfallen.

c) Chromonringschluss:

Eine Probe des nach Beispiel 19 b mit Tetrahydropyran geschuetzten 2-Hydroxy-6-(2-hydroxypropoxy)-acetophenons wird wie in Beispiel 1 mit 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-propionsaeureaethylester mit Natriumhydrid kondensiert und anschliessend in isopropanolischer Salzsaeure cyclisiert. Man erhaelt nach ueblicher Aufarbeitung das Dihydrochlorid der gewuenschten Verbindung 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-(2-hydroxy-propoxy)-4-oxo-4H-1-benzopyran vom Schmelzpunkt 166 - 168°C.

Die Struktur wird spektralanalytisch wie unter Beispiel 1 bestaetigt.

709824/1042

./.

Beispiel 202-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-(oxiranyl-methyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran

0.24 g (0.01 mol) Natriumhydrid werden in 25 ml Hexamethyl-phosphorsaeuretriamid (HMPT) suspendiert und langsam mit einer Loesung von 3.8 g (0.01 mol) 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-aethyl)-5-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran (Herstellung vgl. Beispiel 15) in 25 ml HMPT versetzt. Nach einstuendigem Ruehren bei Raumtemperatur laesst das Schaeumen der Reaktion nach. Anschliessend versetzt man tropfenweise mit 4.11 g (0.03 mol) Epibromhydrin, ruehrt 1 Stunde bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 40 - 45°C. Das Reaktionsgemisch wird danach in Eiswasser eingeruehrt und der Niederschlag abgesaugt. Man nimmt die Festsubstanz in Chloroform auf, schuetzelt mit Wasser aus, trocknet unter Zusatz von Kohle und dampft ein. Man erhaelt 2.4 g (55 % der Theorie) 2-(2-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-(oxiranyl-methyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran als gelbliches Pulver. Der Schmelzpunkt ist unscharf (um 130°), da noch Spuren von HMPT vorhanden sind (Nachweis im Massenspektrum).

Beispiel 212-(2-[4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) In Analogie zu Beispiel 1 b setzt man 25 g 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin (Handelsprodukt EMKA-Chemie) mit aequimolaren Mengen Acrylsaeureaethylester in 80 ml Alkohol um und destilliert das Reaktionsprodukt im Pumpenvakuum. Man erhaelt 30.3 g (84.53 % der Theorie) 3-[4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazinyl-1]-propionsaeureaethylester als farbloses Oel. $Kp_{0.1}$: 158 - 159°C.

709824/1042

./.

b) Chromonringschluss:

Wie in den Beispielen 1 - 3 beschrieben, werden 3.6 g (0.15 mol) Natriumhydrid, 8.3 g (0.05 mol) 2-Methoxy-6-hydroxy-acetophenon und 18.16 g (0.055 mol) des nach Beispiel 21 a erhaltenen basischen Esters in 100 ml Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach erfolgtem Ringschluss in alkoholischer Salzsäure wird der Kolbeninhalt in Eiswasser eingerührt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Gesamtmenge der basischen Anteile bleibt in diesem Falle in der wässrig sauren Lösung. Nach partieller Neutralisation mit Bikarbonat fällt ein gallertartiger Niederschlag aus, der in Methylenchlorid unter Zugabe von wenig Methanol gelöst werden kann. Aus der organischen Schicht erhält man durch Eindampfen ein Rohhydrochlorid, das mit wenig Isopropanol verrieben wird. Es kristallisieren 16.2 g (69.1 % der Theorie) 2-(2-[4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-äthyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran als Monohydrochlorid vom Schmelzpunkt 206 - 207°C.

Die Struktur wird neben IR, UV und NMR-Spektren durch das Massenspektrum (M^+432) bestätigt.

B e i s p i e l 22

2-(2-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-äthyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

Wie in Beispiel 21 fuer das 3-Trifluormethyl-Derivat beschrieben, wird unter Verwendung des 1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-piperazins mit Acrylsäureäthylester zum basischen Propionsäure-Derivat umgesetzt (Ausbeute 76 % der Theorie, $Kp_{0.01}$: 160 - 168°C) und anschliessend bei gleicher Ansatzgrösse in 80 ml Dioxan mit 2-Methoxy-6-hydroxy-acetophenon und nachfolgendem Ringschluss in alkoholischer Salzsäure in 6lproz. Ausbeute zu 2-(2-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-äthyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran umgesetzt. Das isolierte Hydrochlorid hat einen Schmelzpunkt von 143 - 146°C und besteht aus einem Gemisch aus Mono- und Dihydrochlorid der reinen Base.

709824/1042

2-(2-[4-(4-Hydroxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran

- a) Unter Stickstoffatmosphäre werden analog Beispiel 1 b 25 g (0.14 mol) 1-(4-Hydroxyphenyl)-piperazin (Handelsprodukt EMKA-Chemie) mit 15.2 ml Acrylsäureäthylester in 200 ml Alkohol umgesetzt. Nach einstuendiger Reaktionszeit ist im Duennschicht-Chromatogramm nur teilweise Umsetzung in der Suspension zu erkennen; man rührt ueber Nacht nach und saugt den neuen Niederschlag ab. Man erhaelt 34.7 g (88.93 % der Theorie) 3-[4-(4-Hydroxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylester vom Schmelzpunkt 118 - 120°C.
- b) 15.3 g (0.055 mol) des Esters aus Beispiel 23 a werden mit 20 ml Tetrahydrofuran nach Zugabe von einem Tropfen Polyphosphorsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt. Man dampft dann teilweise ein, nimmt den Kolbeninhalt in Chloroform auf, schuetzelt mit Bikarbonatloesung aus, trocknet die organische Schicht und dampft ein. Es verbleiben 17.2 g eines Produkts, das neben phenolischem Ausgangsstoff den gewuenschten 3-[4-(4-Tetrahydropyran-2-yloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propionsäureäthylester enthaelt (DC, Chloroform:Methanol = 9:1), der in dieser Form weiter umgesetzt werden kann.
- c) Chromon-Synthese:
Analog den Beispielen 1 - 3 setzt man den nach Beispiel 23 b partiell durch den Tetrahydropyran-yl-Rest geschuetzten Propionsäureester mit 8.3 g 2-Methoxy-6-hydroxy-acetophenon (0.05 mol) in 120 ml Dioxan mit Natriumhydrid (0.15 mol) als Kondensationsmittel um und schliesst anschliessend den Chromonring mit alkoholischer Salzsäure. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die stark saure waessrige Schicht wird dann mit Natriumbikarbonat neutralisiert und erneut mit Methylenchlorid ausgeschuetzelt. Man erhaelt 12.2 g (62.17 % der Theorie) 2-(2-[4-(4-Hydroxyphenyl)-piperazinyl-1]-aethyl)-5-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran in

709824/1042

Form der reinen Base vom Schmelzpunkt 202 - 204°C. Ein entsprechendes Hydrochlorid hat einen Schmelzpunkt von 196°C (ausgefällt aus Chloroform/Isopropanol).

Die gleiche Verbindung erhält man durch Umsetzung des ungeschützten 3-[4-(4-Hydroxyphenyl)-piperazinyl-1]-propionsäureäthylesters mit 2-Methoxy-6-hydroxy-acetophenon in Dioxan unter Zusatz von ca. 10 % Hexamethyl-phosphorsäuretriämid bei 80° Reaktionstemperatur.